

## NIVELES DE HORMONA GHRELINA EN PACIENTES OBESOS PRE Y POST MANGA GÁSTRICA O GASTRECTOMÍA VERTICAL EN EL HOSPITAL DR. TEODORO MALDONADO CARBO DE GUAYAQUIL - ECUADOR DE NOV DEL 2015 A DICIEMBRE DEL 2016

### LEVELS OF GHRELIN HORMONE IN OBESE PATIENTS BEFORE AND AFTER SURGERY GASTRIC SLEEVE OR VERTICAL GASTRECTOMY IN THE DR. TEODORO MALDONADO CARBO HOSPITAL OF GUAYAQUIL - ECUADOR FROM NOV 2015 TO DECEMBER 2016

**Juan Oswaldo Monserrate Cervantes**

Universidad Estatal Península de Santa Elena (UPSE)- Ecuador. [drjuanmonse@hotmail.com](mailto:drjuanmonse@hotmail.com)

#### RESUMEN

La hormona ghrelina es un péptido de 28 aminoácidos, con estructura lineal, de origen gastrointestinal, se produce principalmente en estómago y presenta capacidad activadora del apetito. La Manga Gástrica en la actualidad, tanto en nuestro país como a nivel mundial, es un tratamiento exitoso para pacientes con obesidad mórbida, que logran una mayor pérdida de exceso de peso y considerable disminución de los niveles de hormona ghrelina. El propósito del presente trabajo es determinar el comportamiento de los niveles de la hormona Ghrelina en pacientes obesos pre y post Manga Gástrica en hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo de Guayaquil de Noviembre 2015 a Diciembre 2016, a través de la toma pre- y postquirúrgica de muestras de sangre en 91 pacientes con diagnóstico de obesidad mórbida, entre 25 a 65 años. Los pesos pre-quirúrgicos más frecuentes oscilaron en 101 a 110 kg el 20,87% (19 pacientes) y 91 a 100kg el 18,68% (17 pacientes). El peso post-quirúrgico más frecuente 81 a 90 kg fue 18,68% (17 pacientes) y 91 a 100 kg fue 21,87% (20 pacientes). IMC: Prequirúrgico más frecuente, más de 40 fue el 64,83% (59 pacientes); IMC postquirúrgico más frecuente más del 40% fue 38,5% (35 pacientes). Se aprecia disminución considerable de hormona Ghrelina postquirúrgico desde el 30 al 50 %, así como una pérdida de peso de 9 al 13%, así como disminución del IMC y comorbilidades- hipertensión arterial, diabetes y dislipidemia. La estancia hospitalaria fue de 3 días (intervalo 3 a 15 días), los primeros 82 casos de 3 a 4 días; los 8 restantes de 3 a 15 días.

**Palabras claves.** Hormona Ghrelina, Manga Gástrica, pérdida de peso.

#### ABSTRACT

The hormone ghrelin is a peptide of 28 amino acids, with linear structure, of gastrointestinal origin, is produced mainly in the stomach, with appetite-activating capacity. The Gastric Sleeve at present, in our country as a worldwide, is the very successful treatment for patients with morbid obesity, which achieve a greater loss of excess weight and a considerable decrease in hormone levels ghrelin. The aim of this work is to determine the behavior of hormone levels Ghrelin in pre and post obese patients Gastric Sleeve in hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo from Guayaquil from Nov. 2015 to Dec. 2016, through pre- and postoperative blood sampling, in 91 patients diagnosed with morbid obesity, aged 25-65 years. Most frequent preoperative weight 101 to 110 kg 20.87% (19 patients) and 91 to 100kg 18.68% (17 patients). Most frequent post-surgical weight 81 to 90 kg was 18.68% (17 patients) and 91 a 100 kg was 21.87% (20 patients). BMI: More frequent preoperative, more than 40 was 64.83% (59 patients); more frequent postoperative BMI over 40% was 38.5% (35 patients). Significant decrease in post-surgical hormone Ghrelin from 30 to 50%. Weight loss 9 to 13% decreased BMI and comorbidities - hypertension, diabetes and

*dyslipidemia. Hospital stay was 3 days (interval 3 to 15 days), the first 82 cases of 3 to 4 days; the remaining 8 from 3 to 15 days.*

**Keywords.** Ghrelin Hormone, Gastric Sleeve, weight loss.

**Recibido:** 02/10/2017;

**Aceptado:** 02/11/2017;

**Publicado:** 19/12/2017

## Introducción

La **Ghrelina** a diferencia del resto de los péptidos, es la primera hormona de origen gastrointestinal, con capacidad activadora del apetito, es la primera hormona conocida en mamíferos que sufre un proceso de acilación, se le han atribuidos funciones como la estimulación a la adipogénesis, y el control de la proliferación celular, y afectos en el sistema cardiovascular y reproductor<sup>5</sup>. Durante el ayuno los valores de ghrelina se duplican, para descender tras la ingesta de alimentos, y aumentar progresivamente antes de las siguientes comidas, este ritmo en la secreción de ghrelina varía cuando se modifica el patrón de ingesta, lo que hace pensar que su secreción puede estar regulada por algún tipo de reflejo condicionado<sup>1</sup>.

La ghrelina además de su incuestionable capacidad inductora, de la secreción del GH, ejerce numerosas capacidades biológicas en el organismo, en los ejes lactotrofos, corticotrofos, modulando la actividad cardiaca, el ciclo del sueño –vigilia y el metabolismo de lípidos y glúcidos, también se le han atribuidos efectos estimuladores de la motilidad gástrica y la secreción ácida, además se le han atribuidos efectos antiproliferativos, antiapoptóticos, en diversos tejidos, la ghrelina es la señal orixigenica más potente conocida hasta la fecha, la administración periférica de la ghrelina genera una respuesta hiperfágica en humanos, en lo que se incrementa en un 28%, la energía consumida, y aumenta la sensación de hambre<sup>5</sup>.

Los pacientes intervenidos quirúrgicamente de Manga Gástrica bajan de peso, mejoran las comorbilidades<sup>1-3</sup> por dos razones: la primera, su estómago es ahora más pequeño, al comer se llenan mucho más rápido, con menos alimento. Comen menos, menos calorías, pierden peso. La segunda razón, muy importante pérdida del hambre y de la ansiedad por comer que produce la disminución de la Ghrelina. Los pacientes comen porque saben que deben comer, no porque tengan hambre. No hay ansiedad por comer<sup>1</sup> Después de gastrectomía, por ejemplo, el nivel de ghrelina en plasma es sorprendentemente reducido en un 30 al 50%.<sup>20</sup>

La ghrelina gástrica se produce en las glándulas oxínticas X / A en la mucosa gástrica. Por lo tanto, existe la posibilidad de que el daño crónico de la mucosa gástrica, como la gastritis crónica, podría afectar la producción de ghrelina, que producen cambios en la ingesta de alimentos y el peso corporal<sup>9</sup>

### Estructura y síntesis de la ghrelina

La Ghrelina es un péptido de 28 aminoácidos, con una estructura lineal, carga eléctrica ligeramente negativa y un peso molecular de 3314; acilado en uno de sus residuos Serina (Van der Lely AJ, 2004) por un ácido decanoico, decenoico u octanoico (siendo esta última la fracción acilada más abundante en el plasma) (Hosoda H, 2003).

**Mecanismo de acción de la ghrelina.** El receptor de ghrelina, perteneciente a la familia de los receptores de membrana acoplados a proteínas G, es un péptido producido por un gen único localizado en 3q26.2, del que se han identificado dos variantes (producto del distinto procesado de un pre-mRNA común), llamadas respectivamente receptor 1a (366 aminoácidos) y 1b (289 aminoácidos) (Mc Kee KK, 1997a; McKee KK, 1997b).

**Efectos de la hormona ghrelina.** Los efectos de ghrelina son de tres tipos: Encefálicos, hipotálamo-hipofisarios y periféricos. La ghrelina está presente en las células neuroendocrinas tanto de la mucosa oxínticas como de la mucosa pilórica. Isomoto (2005).

**Concentraciones plasmáticas en ayunas de la ghrelina.** La concentración plasmática de cada una de las moléculas analizadas en los sujetos sanos, antes de la aplicación de cada uno de los dos estímulos (comida mixta y placebo) fue la siguiente<sup>1,5</sup>.

### Ghrelina total (pg/ml)

- -Antes de comida mixta: 731 (399-1016)
- -Antes de placebo: 669 (411-1023)

### Aspectos moleculares

En humanos el gen que codifica a la ghrelina se localiza en el cromosoma 3, en el locus 3p25–26, y consiste en 4 exones y 3 intrones.

### **Expresión tisular**

La ghrelina se produce principalmente en estómago, aunque pequeñas cantidades se obtienen de tejido intestinal, hipófisis, placenta y páncreas<sup>5</sup>.

#### • **Secreción de ghrelina**

La regulación de la secreción de ghrelina depende de diversos procesos como son: 1) regulación de la transcripción y traducción del gen de ghrelina; 2) la actividad enzimática de la probable enzima en la que recae la octanoilación de la molécula de ghrelina; 3) la tasa de secreción de la molécula biológicamente activa; 4) posibles procesos enzimáticos que desactiven a la hormona circulante; 5) influencia de las proteínas que se unen a la hormona y su posible papel en su función biológica; 6) acceso al órgano blanco; 7) degradación o depuración por el hígado y riñón; 8) concentraciones de otros ligandos endógenos u hormonas con acción cruzada; 9) la magnitud de la expresión del receptor de ghrelina en el órgano blanco; y 10) la sensibilidad de los mecanismos de señalización intra-celular.<sup>5,20</sup>

### **IMPORTANCIA CLÍNICA**

#### **a.- Obesidad.**

Se utilizan dos procedimientos quirúrgicos en los que se observa disminución en los niveles de ghrelina: la gastrectomía y la cirugía de derivación gástrica.

#### **b.- Caquexia.**

Dado que la GH se utiliza como agente anabólico en diversas enfermedades crónicas, el uso de ghrelina o GHS pudiera ser benéfico para el tratamiento de estos pacientes, en particular en aquellos que cursan con concentraciones bajas de GH, reducción de la masa muscular y anorexia<sup>5</sup>.

#### **c.- Anorexia.**

Las concentraciones plasmáticas de ghrelina se encuentran elevadas en los pacientes con anorexia nerviosa, aunque ello no es válido para todos los casos. Las concentraciones plasmáticas de ghrelina no disminuyen después de la ingesta de alimento, lo que indica que una sola comida es insuficiente para suprimir el estímulo de ingerir alimento en estos pacientes.

Un estudio en 2008 realizado por Karamanakos et al, mostró una disminución importante de los niveles de ghrelina después de la cirugía "manga" para la obesidad, que tiene el mismo principio quirúrgico de cierre de los buques de la curvatura mayor y fundus. Todavía hay mucha controversia en el mecanismo que conduce a la saciedad y control del hambre, pero es conocida que, la Manga y la Plicatura gástrica son técnicas restrictiva, y disminuyen la producción de la hormona ghrelina y por ende la pérdida de peso.

El Instituto Médico Europeo de la Obesidad (IMEO) Noviembre del 2014, Día de la obesidad, manifiesta, que la cirugía con manga gástrica permite bajar de peso en un 92 %, con reducción importante de la ghrelina<sup>5,20</sup>.

La Obesidad es considerada como una epidemia del siglo XXI y su tasa a nivel mundial ha aumentado muy rápidamente; según datos de la OMS de 2010 *cada* año mueren, como mínimo, 2.6 millones de personas a causa de la obesidad o sobrepeso.) Durante 1979 la OMS incluye la obesidad como una enfermedad crónica, generando un mayor aumento de la Morbimortalidad en los individuos, dado por sus efectos negativos, por ser un factor clásico para aterosclerosis y como agravante de otras comorbilidades en las que se incluyen la diabetes mellitus, hipertensión arterial, hígado graso, patologías cardiovasculares y algunos tipos de cáncer como el gástrico entre otros<sup>18</sup>.

Los niveles de la hormona ghrelina descienden considerablemente después de la cirugía de Manga Gástrica<sup>1</sup>.

En Ecuador, los resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición<sup>19</sup> revelan una realidad poco alentadora sobre nuestra manera de alimentarnos. El informe señala que 5'558.185 ecuatorianos de entre 19 y 59 años sufren de sobrepeso u obesidad. El problema también se repite en dos segmentos más de la población. Un 29,9% de menores de 5 a 11 años está con sobrepeso y el 26% de adolescentes entre 12 y 19 años también. El informe Ensanut, que encuestó a 92.500 personas en el país, tomó en cuenta un cálculo mundial, más conocido como la operación de Índice de Masa Corporal (IMC), para medir el peso o sobrepeso de las personas<sup>19</sup>.

**Manga Gástrica:** Esta técnica radica en la disminución de la capacidad gástrica, mediante la resección de la curvatura mayor, desde el antro hasta el ángulo de His<sup>1,11</sup>.

En Ecuador no se conocen estudios acerca del comportamiento de la hormona Ghrelina en pactes pre y post quirúrgicos obesos.

En el país, el primer alimento que proporciona fibra es la papa, “mas no las frutas y verduras como se recomienda”, dice Robalino. (Ministerio de Salud Pública del Ecuador). La OMS indica que el promedio mínimo de consumo diario de frutas y verduras debe ser de 400 gramos. En Ecuador, el consumo promedio es de 183, menos de la mitad del valor óptimo. Los alimentos con grasa que más se consumen al día son el aceite de palma, el pollo y el pan. Este último producto está sobre el consumo de carne de res. “Nuestros hábitos han cambiado bastante, hay tendencia a la alimentación con grasa y comida rápida. La población cree que no hay gente con sobrepeso, nos hemos acostumbrado a ver a las personas gruesitas como saludables”, agrega la nutricionista Robalino.

**Estilo de vida.** La prevalencia de actividad física en el país también presenta datos que alarman a las autoridades. Más de un tercio (34%) de los adolescentes son inactivos, y el 31,1% es irregularmente activo. Solo tres de cada 10 jóvenes realizan alguna actividad física o deporte después de las tareas diarias. Estos resultados varían con respecto a los adultos de hasta 60 años. Un 46,2% de mujeres tiene mediana o alta actividad versus el 64,9% de hombres.

El Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo (Seguridad Social). es de tercer nivel de la ciudad de Guayaquil-Ecuador, desde el año 2010 hasta Enero del 2015 se han realizado 633 cirugías (Director de Cirugía Bariátrica del Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo).

## Materiales y Métodos

Se realizó un estudio analítico prospectivo de cohorte en 91 pacientes con diagnóstico de obesidad mórbida, en edades comprendida de 25 a 65 años a todos les realizo Cirugía Bariátrica-Manga Gástrica en el Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo de Guayaquil-Ecuador (Hospital de 3er nivel) durante el periodo noviembre 2015 a diciembre de 2016, las cuales cumplieron con los criterios de selección del estudio, la técnica de muestreo fue probabilístico por conveniencia.

En el estudio se aplicaron las siguientes técnicas:

-Revisión de las historias clínicas pre y post quirúrgica de pacientes sometidas a cirugía bariátrica Manga Gástrica (Noviembre 2015 a diciembre 2016)

-Revisión medidas antropométricas: peso antes de la cirugía, y después de la cirugía: -Revisión del índice de masa corporal (IMC)

-Revisión de la presencia de comorbilidades como HTA, Diabetes, Colesterol,- Dislipidemia etc.

- Se realiza dos tomas de muestra de sangre (Dr. de medicina). 3 cm en jeringuilla, se coloca en tubo de ensayo con gel, se esperó de 25 a 30 minutos para luego centrifugar, se realiza el estudio en el laboratorio especializado; la primera toma de 24 a 48 horas antes de la cirugía y la segunda toma 15 días después de la cirugía (cada paciente firmo su consentimiento informado).

El análisis se realizó en el programa estadístico SPSS versión 23.0, se aplicó estadísticos descriptivos para las estimaciones.

Previo a la Cirugía de Manga Gastrica hubo controles por equipo médico multidisciplinarios-Cirujanos, Clínicos, Cardiólogos, Gastroenterólogos, Endocrinólogos, Imagenología, Laboratorista, Nutricionista, Psicólogos .

## Resultados

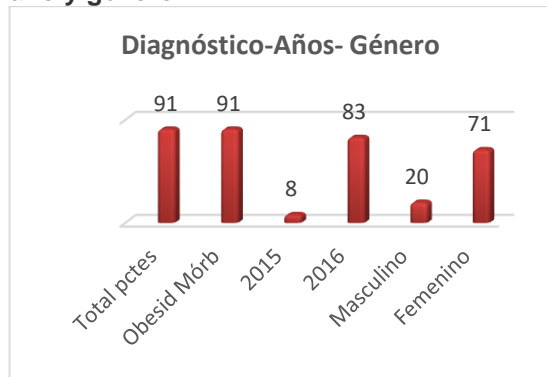
Parra M,<sup>23</sup> realizó el estudio en Ecuador - Guayaquil en el 2015 sobre la cirugía de manga gástrica, sus complicaciones y desventajas, en los hallazgos encuentra que el 77,4% fue de sexo femenino y la edad promedio fue 41,8 años, el 60,0% tenían edades entre 41 y 60 años. Pujante, P et al<sup>24</sup> encuentran que de 104 pacientes intervenidos para cirugía bariátrica 71 correspondían a mujeres con una edad promedio de 53,0 ± 0,9 años. Asimismo investigadores como Quezada L,<sup>15</sup> Rosales R,<sup>16</sup> y Avilés J,<sup>17</sup> refieren que el género femenino es el grupo mayoritario para este tipo de cirugías; en el año 2015 fue 8,79 % (8 pacientes) y 2016 fue 91,21%.(83 pacientes). Femenino corresponde 78% (71 pacientes); masculino corresponde a 22% (20 pacientes); Grupos de edades más frecuente 31a 45 años corresponde a 45,05% (41 pacientes) y 46 a 60 años corresponde a 35,16% (32 pacientes), Residencia Guayas el 76,92% (70 pacientes). Peso prequirúrgico más frecuentes 101 a 110 kg fue 20,87%(19

pacientes) y 91 a 100kg el 18,68% (17 pacientes) Peso postquirúrgico más frecuentes 81 a 90 kg fue 18,68% (17 pacientes) y 91 a 100 kg fue 21,87% (20 pacientes). IMC: Prequirúrgico más frecuente, más de 40 fue el 64,83% (59 pacientes); IMC postquirúrgico más frecuente más del 40% fue 38,5% (35 pacientes).

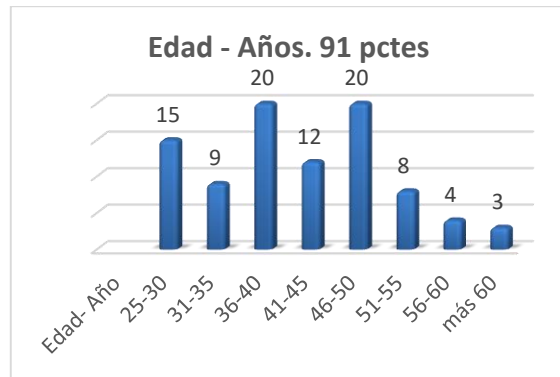
Perímetro abdominal, prequirúrgico grupos: 100 a 113 cm fue del 18,68% (17 pacientes) y grupo 114 a 127 cm fue 31,86 % (29 pacientes), postquirúrgico 99 a 112 cm fue 36,26 % (33

pacientes) y 113 a 126 cm fue 37,36% (34 pacientes). Disminución considerable de hormona Ghrelina postquirúrgico desde el 30 al 50 %. Pérdida de peso 9 al 13% disminución del IMC y comorbilidades- hipertensión arterial, diabetes y dislipidemia. Estancia hospitalaria fue de 3 días (intervalo 3 a 15 días), los primeros 82 casos de 3 a 4 días; los 8 restantes de 3 a 15 días.

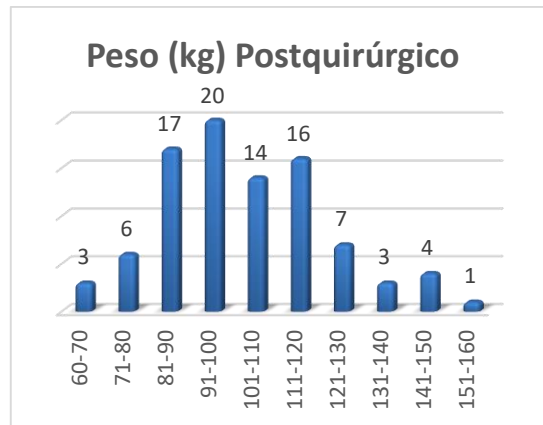
**Gráfico 1.- Total de pacientes, diagnóstico, año y género.**



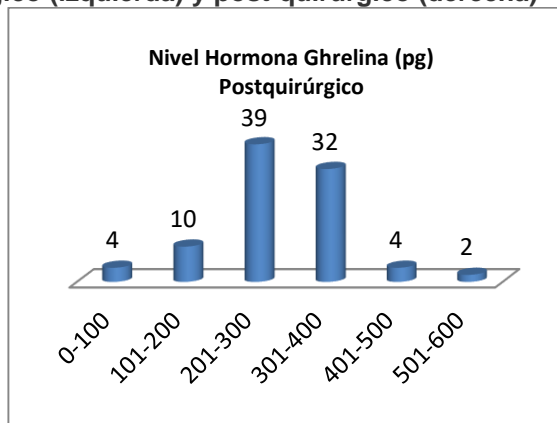
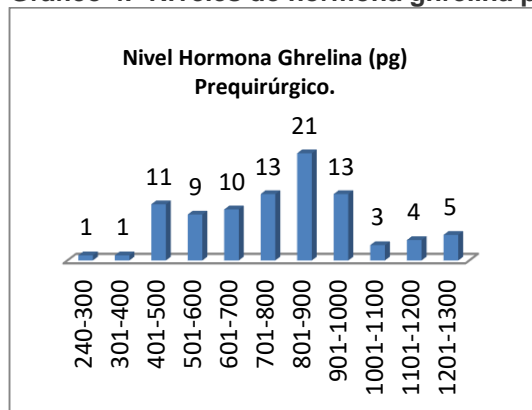
**Gráfico 2.- Pacientes por grupos de edades**



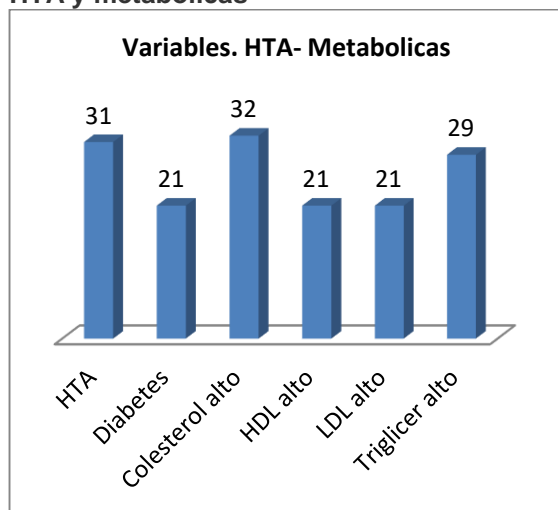
**Gráfico 3.- Distribución de pacientes por intervalos de peso pre-quirúrgico (izquierda) y post-quirúrgico (derecha)**



**Gráfico 4.- Niveles de hormona ghrelina prequirúrgico (izquierda) y post-quirúrgico (derecha)**



**Gráfico 5.- Variables de comorbilidad como HTA y metabólicas**



- La pérdida de peso fue 9 al 113%. (8 a 13 kg), con mejoría de medidas antropométricas.
- Mejora la calidad de vida de estos pacientes, con mejoría de comorbilidades.

Esta técnica, debido a la gran resección gástrica, reduce considerablemente los niveles de la hormona Orexígena ghrelina y estimula la producción de incretinas por causa del acelerado vaciamiento del tubo gástrico remanente<sup>2</sup>.

## Referencias

1. Rodríguez, M., Muñoz A. Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR – HSJD Año 2014 Vol 4 No IV Complicaciones de la Cirugía Bariátrica – Banda Gástrica Ajustable, Gastrectomía en manga y Bypass Gástrico.
2. Unidad de Nutrición, Departamento de Cirugía, Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Santiago, Chile.
3. Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ, González-Campoy JM, Collazo-Clavell ML, Spitz AF, et al. Medical Guidelines for Clinical Practice for the Perioperative Nutritional, Metabolic, and Nonsurgical Support of the Bariatric Surgery Patient. Surgery for Obesity and Related Diseases 2008;S109-84.
4. Weiner RA, Weiner S, Pomhoff I, Jaciobi C, Wakarewics W, Weigand G. Laparoscopic sleeve gastrectomy-influence of sleeve size and resected gastric volume. Obes Surg. 2007;17:1297-305.

## Conclusiones

- Todas las técnicas de cirugía bariátrica permiten reducir exitosamente el exceso de peso, aun en los casos de obesidad más severa. Sin embargo, ninguna operación asegura la mantención del peso reducido.
- Se produce anorexia y estímulo de la lipólisis por cambios en los niveles de hormonas que controlan el apetito y el metabolismo energético.
- La hormona Ghrelina disminuyó considerablemente de 30 al 50% en la población estudiada.

5. Rodríguez Martínez G, Moreno Aznar L. Revista Española de Obesidad;. Vol. 8; Núm. 1; 2010 (34-40).
6. Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Shugarman L, Hilton L, Suttorp M, Shekelle P, Morton S. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med.* 2005; 142(7): 532–46.
7. Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, Heiman M, Tschop M. Minireview: ghrelin and the regulation of energy balance—a hypothalamic perspective. *Endocrinology* 2001; 142:4163–4169.
8. Buchwald H, Avidor Y, Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2004; 292:1724 –1737.
9. Kola, B & Korbonits, M. 2009. Shedding light on the intricate puzzle of ghrelin's effects on appetite Regulation. *Journal of Endocrinology*; 202, 191–198.
10. WHO Fact sheet N°311. March 2011.
11. Comité de Cirugía Videoendoscópica y Miniinvasiva Comisión de Cirugía Bariátrica y Metabólica. Reunión de consenso. *Guía para el manejo de las complicaciones de la cirugía bariátrica.* Asociación Argentina de Cirugía. [accesado 2014 - 02] 2010.
12. Brunicaardi C Andersen D Billiar T *et al.* *Schwartz. Principios de Cirugía.* Novena Edición. McGrawHill. 2011.
13. McBride C Kothari V. *Evolution of Laparoscopic Adjustable Gastric Banding.* *Surg Clin N Am.* 2013;91: 1239- 1247.
14. Santry H, Gillen D, Lauderdale D. Trends in bariatric surgical procedures. *JAMA.* 2005; 294(15):1909–17.
15. Instituto Médico Europeo de la Obesidad (IMEO) Noviembre del 2014, Día de la obesidad.
16. M. Dietel, R. D. Crosby, and M. Gagner, “The first international consensus summit for sleeve gastrectomy (SG), New York City, October 25–27, 2007,” *Obesity Surgery*, vol. 18, no. 5, pp. 487–496, 2008.
17. O. N. Tucker, S. Szomstein, and R. J. Rosenthal, “Indications for sleeve gastrectomy as a primary procedure for weight loss in themorbidly obese,” *Journal of Gastrointestinal Surgery*, vol. 12, no. 4, pp. 662–667, 2008.
18. Organización Mundial de la Salud (OMS). Nota descriptiva N°311: Obesidad y sobrepeso. 2015.
19. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. Resumen ejecutivo- TOMO I. ENSANUT-ECU 2011-2013. Disponible en: <http://www.unicef.org/ecuador/esanut-2011-2013.pdf>.
20. S. N. Karamanakos, K. Vagenas, F. Kalfarentzos, T. K. Alexandrides. Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and post-prandial ghrelin and peptide-YY levels after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy; a prospective double-blind study. *Annals of Surgery*, vol. 247, pp. 401–407, 2008.
21. Paolo Gentileschi Clinical Study. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy as a Primary Operation for Morbid Obesity: Experience with 200 Patients. *Gastroenterology Research and Practice* 2012(3):801325.
22. García E., De la Llata M., Kaufer, M., Tusie, M., Calzada, R., Vázquez, V., La obesidad y el síndrome metabólico como problema de salud pública. Una reflexión. *Salud pública. México.* 2008; 50; 6.
23. Parra M. Cirugía de manga gástrica, complicaciones y desventajas en el Hospital Doctor Teodoro Maldonado Carbo de junio a diciembre del 2013. [Tesis para optar el título de Médico]. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de Guayaquil – Ecuador. 2015
24. Pujante, P., Hellín, M., Fornovi, A., Martínez, P., Ferrer, M., García, V., et al. Variación del perfil cardiometabólico en pacientes diabéticos obesos intervenidos de cirugía bariátrica. Cambios en el riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2013; 66(10): 812-818.
25. Van der Lely, A., Schop, M., Heiman, T., Ghigo E. 2004 Biological, Physiological and Pharmacological aspect Ghrelin. *Endocrine Reviews* 25- 426-457.
26. Hosada H. Kojima M. Mizushima T, Shimizu. 2003. Structural divergence of human Ghrelin. Identification of multiple ghrelin- derived molecules produced by post translational processing. *Journal of Biological Chemistry*, 278(1):64-70.

27. Karen Kulju McKee Oksana e Palyha, Scott D & Collaborators 1997. Molecular Analysis of Rat Pituitaries and hypothalamic growth hormone secretagogue receptor 1997 Department of Biochemistry and Physiology New Jersey.

28. Ishimoto T, Lanasa MA Ricard CJ 2005. The Ghrelin receptor, Growth hormone, Secretagogue. *J Clin Invest* 115 -3564

- 3572PMC FREE article PubMed. 1o –Mayo-2016.

29. Karamanokos, Stravos N. Md. Vagenas, Kontantinos Md. Colaboradores, 2008. Weight loss Appetite, Suppression and change in fasting and postprandial Ghrelin and peptide YY Levels After Roux' Y Gastric, Bypass, Sleeve Gastrectomy A Prospective double blind Study. *Analysis of surgery*, 247 (3), 401, 407.